IgG4 相关性硬化性胆管炎：一个肝胆胰外科医生应该重视的内科疾病

刘乔飞，刘卫，洪涛，张宁，曲强，何小东*

中国医学科学院，北京协和医学院，北京协和医院基本外科，北京 100730

通讯作者：何小东　电话：010-69152611；　E-mail：hexdpumch@sina.com

【摘要】 IgG4 相关疾病（IgG4-related disease，IRD）是最近 10 余年才被认识的一类以血清 IgG4 升高、席纹状纤维化以及大量 IgG4 阳性浆细胞浸润为特征的多器官系统受累的自身免疫性疾病。胆道是 IRD 常受累的器官之一。IgG4 相关性硬化性胆管炎（IgG4 related sclerosing cholangitis, IRSC）是 IRD 在胆道的临床表现形式。IRSC 多有胆管壁局限性增厚、胆管扩张以及梗阻性黄疸等与胆胰恶性肿瘤相类似的临床表现。IRSC 对激素敏感，预后良好，合并恶性肿瘤极其罕见，绝大多数无需手术治疗，但近几年笔者临床工作中仍不时见到因“胆管狭窄、梗阻性黄疸”行手术治疗，术后病理证实为 IRSC 的病例。回顾这些病例的诊治过程，鲜有术前考虑 IRSC 的情况。临床上也可见到术前因为血清 IgG4 升高，起初误诊为 IRSC，错过最佳手术时机，而术后病理证实为胆管癌的病例。故加强对 IRSC 的宣传，特别是加深肝胆胰外科医生对 IRSC 的认识具有重要临床意义。

【关键词】 IgG4 相关疾病； IgG4 相关性硬化性胆管炎；胆胰恶性肿瘤；梗阻性黄疸

IgG4-related sclerosing cholangitis: an internal disease calls for hepatic-biliary-pancreatic surgeon’s attention

Qiaofei Liu, Liu Wei, Tao Hong, Ning Zhang, Qiang Qu, Xiaodong He*

Department of General Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College & Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, China, 100730

Corresponding author：Xiaodong He　Tel：010-69152611　E-mail: hexdpumch@sina.com

[Abstract]IgG4-related disease (IRD) is a newly defined multi-organ involved autoimmune disease only about 10 years ago. It is characterized by elevated serum IgG4, storiform fibrosis and massive infiltration of IgG4 positive plasma cells in involved organs. Biliary tract is one of the most common involved organs. IgG4-related sclerosing cholangitis (IRSC) is the clinical entity of IRD in biliary tract. It always has the similar clinical symptoms to biliary-pancreatic malignancy, such as localized biliary wall thickness, dilation of bile duct and obstructive jaundice. It is sensitive to steroids with satisfactory prognosis, which does not warrant surgical treatment. However, recent years, the authors met several cases who underwent operation due to bile duct stricture and obstructive jaundice. However, the final pathological examinations reported that they were IRSC. After reviewing these medical cases, the authors found IRSC was seldom considered before surgery. As well, there were some other cases of biliary malignancy with elevated serum IgG4 which were misdiagnosed to be IRS, leading to missing the best operative time. Therefore, to widely broadcast the knowledge of IRSC and especially to deepen the understanding of IRSC for the hepatic-biliary-pancreatic surgeons are of great clinical importance.

[Key words] IgG4-related disease; IgG4-related sclerosing cholangitis; Biliary-pancreatic malignancy; Obstructive jaundice

IgG4 相关性疾病（immunoglobulin G4- related disease, IRD）是本世纪才被认识的一类以血清 IgG4 升高、病变组织席纹样纤维化以及大量 IgG4 阳性细胞浸润为特征可累及全身多器官系统的自身免疫性疾病[1]。历史上 IRD 曾有多个名称，直到 2011 年才正式将此类疾病命名 IRD[2]。IRD 几乎可累及人体所有组织，其临床表现形式多种多样。胆道是 IRD 较常累及的器官之一。IgG4 硬化性胆管炎（IgG4 related sclerosing cholangitis, IRSC）是 IRD 在胆道的临床表现形式。IRSC

是一种对激素治疗敏感、预后良好，极少需要手术治疗的一种内科疾病。但由于IRSC好发于老年男性，不同于常见的自身免疫性疾病，且其多有胆管壁增厚、胆管扩张以及梗阻性黄疸等与胆胰恶性肿瘤类似的临床表现，故临床上时有发生将IRSC误诊为胆胰恶性肿瘤，错误得进行手术治疗的案例。血清IgG4升高并非IRSC特异性特征，5~22%的胆胰恶性肿瘤血清IgG4也会升高，故临床上也可见到因为血清IgG4升高，被误诊为IRSC，而错过最佳手术时机的胆胰恶性肿瘤的案例。虽然IRSC是一种内科疾病，但由于常需要跟胆胰恶性肿瘤鉴别，故加强对IRSC的宣教，特别是加深肝胆胰外科医生对IRSC的认识，对于IRSC的诊治具有重要的临床意义。本文将介绍IRD以及IRSC的发展简史、IRSC的临床表现、诊断及分型、IRSC与胆管癌的影像学特征以及IgG4与胆胰恶性肿瘤的关系。

1. IRD以及IRSC发展简史

1995年，日本学者Yoshida等发现一例伴随高免疫球蛋白血症且对激素治疗敏感的胰腺炎。当时，他们认为这可能是一种自身免疫性胰腺炎（autoimmune pancreatitis, AIP）[3]。2001年，Hamano等对比分析了20例此类胰腺炎患者的血清IgG及其亚型后，发现此类胰腺炎患者血清IgG4明显升高，于是他们认识到这类胰腺炎与IgG4有密切关系[4]。2003年，Kamisawa等对8例此类胰腺炎行胰十二指肠切除术的 病理标本进行免疫组化染色后发现除了病变胰腺组织外，大部分胰周组织、胆囊、胆管、胃粘膜、淋巴结中都有大量IgG4阳性浆细胞浸润，故他们提出AIP只是这种IgG4相关的自身免疫性疾病的一种临床表现形式，而这类自身免疫性疾病应该是一种多器官系统受累的疾病[5]。他们同时发现这类AIP患者可伴随硬化性胆管炎，在激素治疗后，胰腺炎和胆管炎均有好转。病理也证实这类胆管炎病变组织中大量IgG4阳性浆细胞浸润，故他们将这类胆管炎命名为自身免疫性胰腺炎相关性硬化性胆管炎（autoimmune pancreatitis related sclerosing cholangitis,AIP-SC）[6]。2007年，Björnsson等通过综述文献后正式提示IgG4相关性胆管炎（IgG4 related cholangitis）的名称，并认为其是与原发性硬化性胆管炎完全不同的一种新的硬化性胆管炎类型[7]。随后，人们发现越来越多的以往不能明确分类的以组织肿大纤维化且对激素治疗敏感的自身免疫性疾病也与IgG4相关，于是井喷似的出现了一系列以“Ig4”开头命名的新的疾病名

称[8]。2010 年，Takahashi 等正式提出 IgG4 相关疾病这一概念[9]。2011 年，在国际 IgG4 相关疾病研讨会上正式将这一类疾病的名称统一为“IgG4 related disease”，并认为这是一类几乎可以累及人体全身任何器官系统的疾病。随后，IRD 作为一类新的疾病迅速成为学术界研究和讨论的热点。2012 年，Deshpande 等提出了 IRD 的病理诊断的共识[10]。2012 年，Ohara 等提出了 IRSC 临床诊疗的专家共识[11]。2015 年，国际多学科专家小组提出了 IRD 的诊疗共识[12]。2012 年以及 2015 年，《NEJM》以及《Lancet》先后分别发表关于 IRD 的长篇综述[1, 8]。

2. IRSD 的临床表现、诊断、治疗与预后

2.1 临床表现

IRSC 高发于 60 岁以上的老年男性，男女比例 4~6:1，这与绝大多数自身免疫性疾病不同。2017 年，一项来自日本的全国性的调查纳入了 527 例 IRSC 患者[13]。这是目前国际上最大病例数的报道。患者中位年龄是 66.2 岁，男女比例 4.9:1。常见的症状有黄疸（35%），皮肤瘙痒（13%），腹痛（11%）及胆管炎（10%）。28%患者无任何临床症状。84.4%患者 IgG4 异常升高。这些患者中合并胆管癌 4 例（0.8%）,其它恶性肿瘤 21 例（肺癌 5 例，胃癌 3 例，十二指肠癌 3 例），共计 25 例(4.7%)。由此可见 IRSC 患者恶性肿瘤发生风险明显高于普通老年人群。IRSC 常合并 AIP，而孤立型 IRSC 较为少见。该文中报道 87%IRSC 患者合并 AIP。2014 年，英国学者报告了 115 例合并 AIP 的 IRSC 患者，恶性肿瘤的发生率为 11%[14]。2014 年， Atsushi 等报道了 43 例孤立型 IRSC[15]。这组孤立型 IRSC 患者中位年龄 69.3 岁，男女比例 3.3:1。其中 54%患者无任何临床表现，22%患者黄疸，20%皮肤瘙痒，17%胆管炎。89.5%患者 IgG4 异常升高。Nakazawa 等报道 40 例 IRSC 患者中 21 例（52.2%）CA199 异常升高[16]。笔者也报告了 2004 年至 2014 年 10 年期间北京协和医院收治的 72 例 IRSC 的临床资料[17]。该组患者平均年龄 59.8 岁，男女比例 5.5:1。其中 68.1%患者腹痛以及 81.9%患者黄疸。所有患者均合并 AIP。该组患者中未见合并恶性肿瘤的病例。

2.2 诊断与分型

2012 年日本胆道学会提出了 IRSC 的临床诊断标准[11, 16]。IRSC 的诊断要综合考虑：（1）典型的节段性或弥漫性胆管狭窄以及胆管壁增厚的影像表现；（2）血清 IgG4 水平>135mg/dl；（3）合并 AIP、IgG4 相关泪腺炎、IgG4 相关的腹膜

后纤维化等其它器官系统受累情况;（4）特征性病理特征;（5）激素诊断性治疗效果五方面的信息。IRSC 典型的病理特征包括:（a）病变组织中大量淋巴细胞以及浆细胞浸润;（b）大于 10 个 IgG4 阳性浆细胞/HPF;（c）席纹样纤维化;（d）闭塞性脉管炎。综合这五方面的因素可分别达到确诊（definite diagnosis）、拟诊(probable diagnosis)及疑诊(possible diagnosis)。确诊：（1）+（3）;（1）+（2）+（4）a,b;（4）a,b,c;（4）a, b, d;拟诊：（1）+（2）+（5）;疑诊：（1）+（2）。根据受累胆管的解剖位置不同，IRSC 分为 1 型（远端胆管）、2a 型（远端胆管+肝内胆管节段病变）、2b 型（远端胆管+肝内胆管弥漫病变）、3 型（肝门部胆管及远端胆管）及 4 型（肝门部胆管）。其中 1 型最常见约占 60%，2 型约为 15%，3 型及 4 型分别约为 10%。1 型 IRSC 需要与胆管癌、胰腺癌以及慢性胰腺炎相鉴别。2 型 IRSC 需要与 PSC 相鉴别。3 型及 4 型 IRSC 需要与肝门部胆管癌以及胆囊癌相鉴别。2013 年，Takahiro 等提出了 IRSC 临床诊断流程[18]。在该流程中，他们提出 3 型及 4 型 IRSC 与肝门部胆管癌相鉴别通常较为困难，而 ERCP 活（刷）检，导管内超声（IDUS）以及更高的 IgG4 水平有助于 IRSC 的诊断。有学者对于 1 型 IRSC 的定义提出了质疑。他们认为 1 型 IRSC 可能是由于 AIP 引起的胰腺内胆管受压后的改变，而不应该作为一种单独类型的 IRSC。43 例孤立型 IRSC 中，1 型仅为 10%，而 3 型及 4 型为 60%，这与合并 AIP 的 IRSC 分型的分布截然不同，所以对于 1 型 IRSC 与 AIP 的关系值得深入探讨[15]。IRSC 的临床诊断标准于 2012 年提出，当时尚未见 IRSC 合并胆管癌的报道。但近几年出现了 IRSC 合并胆管癌的病例报道，故笔者认为应该对（1）+（3）能否达到确诊需重新审视。AIP 患者若合并胆管远端增厚狭窄是否就可以确诊 1 型 IRSC 而完全排除胆胰恶性肿瘤，值得大家深入思考。

2.3 治疗与预后

不同于原发性硬化性胆管炎，IRSC 对激素治疗敏感，反应率约为 90%，但部分患者治疗后会复发。438 例 IRSC 患者经过激素治疗后，386 例（87%）碱性磷酸酶下降超过 50%或恢复到正常水平。377 例胆管狭窄明显缓解(90%)。该组患者中位随访时间 4.1 年，总体复发率 19%。1 年、3 年及 5 年的复发率分别为 1.6%，7.6%及 16.5%[13]。北京协和医院 72 例患者中 57 例接受了激素治疗。2 年复发率为 37.2%。受累胆管节段数目以及受累器官数目与复发风险相关。有

研究发现治疗前 IgG4 数值与治疗后复发风险也相关[15]。

IRSC 预后良好，在日本 527 例 IRSC 患者中，总体 5 年及 10 年生存率分别为 94.5%及 81%[13]。日本 43 例孤立型 IRSC 的 3 年生存率约 90% [15]。但是中位随访时间为 33 个月的一项来自英国的纳入 115 例 AIP 以及 IRSC 患者的前瞻性观察研究发现初始激素治疗反应率 90%、复发率 50%、总体死亡率 10%、恶性肿瘤发生率 11%（3 例为胆胰肿瘤），且肝、胰、肺及肾等器官功能障碍及衰竭的比例远高于同期同年龄人群[14]。

2.4 IRSC 与肝外胆管癌影像学特征

Dimitrios 等通过分析 152 例胆管病变的患者后发现血清 IgG4 以及胆管活（刷）检对于 IRSC 的敏感性及特异性均较差，分别为 60%和 56%，然而典型的 CT 特征的敏感性高达 75%、特异性 89%以及准确率 83%[19]。多排螺旋 CT 显示单发狭窄、胆管肿物以及正常胰腺常提示胆管癌可能性大。Arikawa 等[20]对比分析了肝外胆管癌（16 例）以及 IRSC（13 例）的多排螺旋增强 CT 的特征。他们发现 IRSC 病变节段较肝外胆管癌长；IRSC 多为向心性均匀管壁增厚、大多小于 3mm 且管腔通畅，而肝外胆管癌多为偏心型增厚；IRSC 大多合并胰腺病变而肝外胆管癌则无此特征。管壁厚度小于 3mm 以及向心性均匀增厚对于肝外胆管癌以及 IRSC 鉴别的敏感性、特异性以及准确性分别为 76.9%、93.8%、86.2%以及 100%、87.5%及 93.1%。2016 年，Yata 等对比了更大样本量的 IRSC（33 例）与肝外胆管癌（39 例）的多排螺旋增强 CT 特征[21]。然而，他们发现 IRSC 与肝外胆管癌管壁增厚并无明显差异（$P=0.263$），但肝外胆管癌近端胆管扩张更明显（$P<0.001$）。IRSC 可见跳跃病变，而胆管癌无此特征。多期增强 CT 显示动脉期、门脉期及延迟期 IRSC 多呈单层强化模式（single-layered contrast enhancement），且均匀强化及衰减，而肝外胆管癌多呈双层强化模式（double-layered contrast enhancement），多为不均匀强化及衰减，这可能与胆管癌侵犯胆管周围组织有关。IDUS 可近距离直接探测胆管病变较 CT 表现出明显的优越性[22]。IDUS 显示 IRSC 多呈向心性对称性管壁增厚、胆管内外膜光滑且回声均匀。IRSC 非狭窄胆管管壁较胆管癌明显更厚。非狭窄胆管壁厚度大于 0.8mm 对于 IRSC 诊断的敏感性为 95%，特异性为 90.9%，准确性为 93.5%。然而胆管活检结果显示大量淋巴细胞浸润为 100%，纤维化为 82%，大量 IgG4 阳性浆细胞仅为 18%，闭塞性脉管炎

为 0，由此可见胆管活检对 IRSC 的诊断敏感性和特异性均较差，但对于排除胆管癌仍然有重要意义。PET-CT 对于 IRD 的全身评估具有一定的意义，但对于 IRSC 与胆管癌的鉴别尚无相关报道[23]。

3. IgG4 与胆胰恶性肿瘤的关系

虽然 IRD 以及 IRSC 均以“IgG4”开头命名，但血清 IgG4 升高以及病变组织中 IgG4 阳性浆细胞浸润，并不是 IRD 以及 IRSC 的特异性表现。约 5%的胰腺癌以及 22%的胆管癌血清 IgG4 异常升高[16]。17%的胰腺癌以及 32%的胆管癌组织中大于 20 个 IgG4 阳性浆细胞/HFP[24]。由于 IgG4 多由辅助性 2 型 T 细胞相关细胞因子（Th2）诱导，而 Th2 型细胞因子多参与诱导免疫耐受抑制肿瘤免疫反应，所以 IgG4 甚至可能与恶性肿瘤的发生发展相关。虽然目前血清 IgG4 与胆胰恶性肿瘤的关系尚不明确，但我们通过分析 95 例胰腺癌术后标本后发现癌组织中 IgG4 细胞明显多于癌旁，且肿瘤组织中 IgG4 细胞与胰腺癌预后呈负相关[25]。Miyatani 等也在胃癌中发现了类似的现象[26]。Karagiannis 等发现黑褐色瘤细胞分泌 Th2 细胞因子诱导浆细胞向 IgG4 阳性转化。而后 IgG4 阳性浆细胞抑制了针对黑褐色瘤细胞的免疫效应。血清中 IgG4 与黑色素瘤患者预后呈负相关[27, 28]。

4. 结束语

IRD 是本世纪新命名的一类疾病。IRSC 是 IRD 累及胆道的一种临床形式。IRSC 临床表现多与胆胰恶性肿瘤类似，但由于其对激素治疗敏感，罕见合并胆管癌，预后好，不应进行手术治疗。对于肝胆胰外科医生而言，提高对 IRSC 的认识，避免对其进行错误的手术治疗尤其重要。在临床工作中，笔者建议从以下几点加深认识：1.遇到胆管狭窄、梗阻性黄疸患者，应该想到 IRSC 的可能性；2.若患者同时合并 AIP, 应该高度怀疑 IRSC；3.血清 IgG4 升高的患者不一定是 IRSC（10%~20%），而 IgG4 不升高的患者，也不能排除 IRSC（约 20%~40%）；4. 对于鉴别诊断困难的患者，进行 ERCP，EUS 或 IDUS 检查可提高诊断的准确性，但活检对 IRSC 的敏感性及特异性均较低；5. 仅仅单凭病变组织中大量 IgG4 阳性浆细胞浸润，不能确诊 IRSC，还应结合其他特征性病理改变；6.IRSC 及 AIP 合并恶性肿瘤的风险较普通人群高，应该注意排查，避免漏诊。

参考文献

[1] Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease [J]. Lancet 2015; **385**: 1460-1471.

[2] Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations [J]. Arthritis Rheum 2012; **64**: 3061-3067.

[3] Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, et al. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis [J]. Dig Dis Sci 1995; **40**: 1561-1568.

[4] Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis [J]. N Engl J Med 2001; **344**: 732-738.

[5] Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease [J]. J Gastroenterol 2003; **38**: 982-984.

[6] Hirano K, Shiratori Y, Komatsu Y, et al. Involvement of the biliary system in autoimmune pancreatitis: a follow-up study [J]. Clin Gastroenterol Hepatol 2003; **1**: 453-464.

[7] Bjornsson E, Chari ST, Smyrk TC, Lindor K. Immunoglobulin G4 associated cholangitis: description of an emerging clinical entity based on review of the literature [J]. Hepatology 2007; **45**: 1547-1554.

[8] Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease [J]. N Engl J Med 2012; **366**: 539-551.

[9] Takahashi H, Yamamoto M, Suzuki C, et al. The birthday of a new syndrome: IgG4-related diseases constitute a clinical entity [J]. Autoimmun Rev 2010; **9**: 591-594.

[10] Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease [J]. Mod Pathol 2012; **25**: 1181-1192.

[11] Ohara H, Okazaki K, Tsubouchi H, et al. Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012 [J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2012; **19**: 536-542.

[12] Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease [J]. Arthritis Rheumatol 2015; **67**: 1688-1699.

[13] Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, et al. Clinical Features, Response to Treatment, and Outcomes of IgG4-Related Sclerosing Cholangitis [J]. Clin Gastroenterol Hepatol 2017; **15**: 920-926 e923.

[14] Huggett MT, Culver EL, Kumar M, et al. Type 1 autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing cholangitis is associated with extrapancreatic organ failure, malignancy, and mortality in a prospective UK cohort [J]. Am J Gastroenterol 2014; **109**: 1675-1683.

[15] Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, et al. Nationwide survey for primary sclerosing cholangitis and IgG4-related sclerosing cholangitis in Japan [J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2014; **21**: 43-50.

[16] Nakazawa T, Naitoh I, Hayashi K, et al. Diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis based on cholangiographic classification [J]. J Gastroenterol 2012; **47**: 79-87.

[17] 王鹏辉，何小东，曹建中, et al. 原发性硬化性与 IgG4 相关硬化性胆管炎临床特征比较 [J]. 中华肝胆外科杂志 2016; **22**: 315-319.

[18] Nakazawa T, Naitoh I, Hayashi K, et al. Diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis [J]. World J Gastroenterol 2013; **19**: 7661-7670.

[19] Lytras D, Kalaitzakis E, Webster GJ, et al. Cholangiocarcinoma or IgG4-associated cholangitis: how feasible it is to avoid unnecessary surgical interventions? [J]. Ann Surg 2012; **256**: 1059-1067.

[20] Arikawa S, Uchida M, Kunou Y, et al. Comparison of sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis and infiltrative extrahepatic cholangiocarcinoma: multidetector-row computed tomography findings [J]. Jpn J Radiol 2010; **28**: 205-213.

[21] Yata M, Suzuki K, Furuhashi N, et al. Comparison of the multidetector-row computed tomography findings of IgG4-related sclerosing cholangitis and extrahepatic cholangiocarcinoma [J]. Clin Radiol 2016; **71**: 203-210.

[22] Naitoh I, Nakazawa T, Ohara H, et al. Endoscopic transpapillary intraductal ultrasonography and biopsy in the diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis [J]. J Gastroenterol 2009; **44**: 1147-1155.

[23] Zhao Z, Wang Y, Guan Z, et al. Utility of FDG-PET/CT in the diagnosis of IgG4-related diseases [J]. Clin Exp Rheumatol 2016; **34**: 119-125.

[24] Resheq YJ, Quaas A, von Renteln D, et al. Infiltration of peritumoural but tumour-free parenchyma with IgG4-positive plasma cells in hilar cholangiocarcinoma and pancreatic adenocarcinoma [J]. Dig Liver Dis 2013; **45**: 859-865.

[25] Liu Q, Niu Z, Li Y, et al. Immunoglobulin G4 (IgG4)-positive plasma cell infiltration is associated with the clinicopathologic traits and prognosis of pancreatic cancer after curative resection [J]. Cancer Immunol Immunother 2016; **65**: 931-940.

[26] Miyatani K, Saito H, Murakami Y, et al. A high number of IgG4-positive cells in gastric cancer tissue is associated with tumor progression and poor prognosis [J]. Virchows Arch 2016; **468**: 549-557.

[27] Karagiannis P, Gilbert AE, Josephs DH, et al. IgG4 subclass antibodies impair antitumor immunity in melanoma [J]. J Clin Invest 2013; **123**: 1457-1474.

[28] Karagiannis P, Villanova F, Josephs DH, et al. Elevated IgG4 in patient circulation is associated with the risk of disease progression in melanoma [J]. Oncoimmunology 2015; **4**: e1032492.